

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, СТРАДАЮЩИХ РЕКУРРЕНТНЫМИ ОРВИ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ



Е.О. Халтурина^{1,3}, Н.В. Гарскова^{2,3}, А.Д. Шеметова¹

¹ ФГАОУ ВО Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Академия постдипломного образования ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Москва, Россия

³ Клинико-диагностический центр МЕДСИ на Белорусской, Москва, Россия

Резюме. Введение. На сегодняшний день все более актуальной становится проблема лечения пациентов с респираторной аллергопатологией, ассоциированной с рецидивирующими инфекционными заболеваниями, такими как рОРВИ, частые обострения рХГВИ. Наличие персистирующего воспаления и коинфицирования значительно осложняют лечение иммунокомпрометированных пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) и обуславливает необходимость в разработке персонифицированных программ, с включением в терапию локальных и системных иммуномодулирующих препаратов, направленных на восстановление дисрегуляторных нарушений в иммунной системе и системе интерферонов (IFN). *Материалы и методы.* В группу исследования (ГИ) были включены 65 пациентов обоего пола в возрасте 23–60 лет, страдающие КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ. Группу сравнения (ГС) составили 50 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Всем пациентам ГИ проведено стандартное физикальное, иммунологическое и расширенное аллергологическое обследование, включающее использование серологических (ИФА, ImmunoCUP), молекулярно-генетических (ПЦР-РВ) методов исследования, проточной цитофлуориметрии и пр. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка проведена с использованием компьютерных программ StatPlus. *Результаты и обсуждение.* У пациентов с КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, установлены два варианта нарушений механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, которые определены как патологические иммунофенотипы (ПИФ). Первый ПИФ характеризуется дефицитом индуцированной продукции IFN α 2–3-й степени, снижением количества ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺, снижением количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Во втором ПИФ наряду с дефицитом продукции IFN α 2–3-й степени, наблюдается снижение количества ЕКК в сочетании со снижением количества ЦТЛ, а также снижение количества НГ. Изучены

Адрес для переписки:

Халтурина Евгения Олеговна
125009, Россия, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет).
Тел.: 8 (916) 650-15-14.
E-mail: jane_k@inbox.ru

Contacts:

Evgeniya O. Khalturina
125009, Russian Federation, Moscow, Mohovaya str., 11, bild.10,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Phone: +7 (916) 650-15-14.
E-mail: jane_k@inbox.ru

Для цитирования:

Халтурина Е.О., Гарскова Н.В., Шеметова А.Д. Персонифицированный подход к реабилитации иммунной системы у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, страдающих рекуррентными ОРВИ и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 623–631. doi: 10.15789/2220-7619-PAT-16826

Citation:

Khalturina E.O., Garskova N.V., Shemetova A.D. Personalized approach to immune system rehabilitation in patients with year-round allergic rhinitis suffering from recurrent ARVI and recurrent herpes virus infections // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 623–631. doi: 10.15789/2220-7619-PAT-16826

клинические критерии иммунокомпрометированности у этой когорты пациентов (частота рОРВИ, рХГВИ в год), оценена тяжесть симптомов КАР с использованием классической 10-бальной шкалы ВАШ. С целью коррекции выявленных нарушений в ИС и системе интерферонов разработаны комплексные персонализированные для каждого ПИФ программы интерфероно- и иммунотерапии, включающие пролонгированную локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рIFN α 2b в комплексе с антиоксидантами, а также ГМДП для пациентов ГИ1, а для пациентов ГИ2 — ГМДП и гексапептид (Имунофан). Показана высокая иммунологическая и клиническая эффективность проводимой интерфероно- и иммунотерапии, что выразилось в тенденции к восстановлению имеющихся нарушений в ИС, а также в достижении контроля над симптомами КАР, с возможностью снижения объема базисной противоаллергической фармакотерапии. Таким образом, доказана актуальность разработки персонализированных программ реабилитации ИС для иммунокомпрометированных пациентов, страдающих КАР и сопутствующими рОРВИ и рХГВИ.

Ключевые слова: аллергический ринит, рекуррентные ОРВИ, хронические герпесвирусные инфекции, интерферон α 2b, глюкозаминилмурамилдипептид, гексапептид.

PERSONALIZED APPROACH TO IMMUNE SYSTEM REHABILITATION IN PATIENTS WITH YEAR-ROUND ALLERGIC RHINITIS SUFFERING FROM RECURRENT ARVI AND RECURRENT HERPES VIRUS INFECTIONS

Khalturina E.O.^{a,c}, Garskova N.V.^{b,c}, Shemetova A.D.^a

^a I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^b Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

^c MEDSI Clinical Diagnostic Center at Belorusskaya, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. The problem of treating patients with respiratory allergopathology associated with recurrent infectious diseases, such as rARVI, frequent exacerbations of rCHVI, is becoming urgent. The presence of persistent inflammation and co-infection significantly complicates the treatment of immunocompromised patients with year-round allergic rhinitis (YAR) and necessitates the development of personalized programs, with the inclusion of immunomodulatory agents for restoring disorders in the immune system (IS) and interferon system (IFN). **Materials and methods.** The study group (SG) included 65 patients of both sexes aged 23–60 years, suffering from YAR associated with rARVI and rCHVI. The comparison group (CG) consisted of 50 healthy individuals, comparable in sex and age. All patients underwent standard physical, immunological and allergological examinations, including the use of serological (ELISA, ImmunoCUP), molecular genetic (PCR-RV) methods, FC, etc. Voluntary informed consent was obtained from all patients. The StatPlus computer program was used for statistical analysis. **Results and discussion.** In patients with YAR associated with rARVI and rCHVI, two variants of disorders in IS have been established, which are defined as pathological immunophenotypes (PIF). The PIF1 is characterized by a deficiency in the induced production of IFN α , a decrease in CD3⁺CD16⁺CD56⁺ EKKs, and a decrease in neutrophil granulocytes (NG). In the PIF2, along with a shortage of IFN α production, a decrease in EKKs is observed in combination with a decrease in CTLs, as well as a decrease in NGs. The clinical criteria for immunocompromising in this cohort of patients were studied. The severity of YAR symptoms was assessed by VAS. In order to correct the identified disorders in the IS and IFN system, complex personalized IFN- and immunotherapy programs have been developed for each PIF, including prolonged local and systemic therapy with rIFN α 2b in combination with antioxidants, as well as GMDP for patients of SG1, and for patients of SG2 — GMDP and hexapeptide. The high immunological and clinical efficacy of IFN- and immunotherapy was shown, which was expressed in the tendency to restore existing disorders, as well as in achieving control over the symptoms of YAR, with the possibility of reducing the volume of basic antiallergic pharmacotherapy.

Key words: allergic rhinitis, recurrent acute respiratory viral infection (ARVI), chronic herpes virus infections, interferon α 2b, glucosaminylmuramyl dipeptide, hexapeptide.

Введение

На сегодняшний день все более актуальной становится проблема лечения пациентов с респираторной аллергопатологией, ассоциированной с рецидивирующими инфекционными заболеваниями, такими как рОРВИ, частые обострения рХГВИ. Известно, что одним из наиболее часто встречаемых респираторных аллергических заболеваний является круглогодичный

аллергический ринит (КАР), для иммунопатогенеза которого характерно наличие персистирующего хронического воспаления на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, различные нарушения в работе мукозального и системного иммунитета [7]. В ряде работ описаны нарушения, приводящие при КАР к дисбалансу Т1/Т2 иммунного ответа и, как следствие, к снижению индуцированной продукции интерферонов (IFN) 1 и 2 типов, дефи-

циту секреторного иммуноглобулина А (sIgA), снижению цитотоксического потенциала лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунитета (естественных киллерных клеток (ЕКК) и Т-цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), нарушению функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов [7, 10]. При этом описанные нарушения могут встречаться как в моно-, так и комбинированных вариантах [1, 7, 10]. Выявленные нарушения функционирования системы противоинфекционной иммунной защиты пациентов с АР являются предпосылками для коинфицирования, при этом, как показано, основными коинфицирующими агентами являются возбудители вирусных инфекций: семейство герпесвирусных инфекций (ВПГ1,2 типа, ВЧГ 6 типа, ВЭБ, ЦМВ) и возбудители ОРВИ [1, 15], а также ряд бактериальных патогенов [1, 3, 11, 13, 14]. Широко известен пантропизм герпесвирусов, который определяет их способность поражать в том числе и клетки иммунной системы, нарушая баланс иммунного ответа как на системном, так и локальном уровне, что способствует развитию и поддержанию гиперреактивности слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта, утяжелению симптомов КАР и расширению спектра сенсibilизации, с последующей манифестацией сопутствующих аллергических заболеваний [8, 12].

Вследствие длительного дисбаланса различных звеньев иммунной системы формируется толерантность к противоинфекционной и противовоспалительной терапии, что приводит к тяжелому и затяжному течению воспалительного процесса, частым рецидивам вирусных инфекций и учащению обострений аллергического заболевания, обуславливая необходимость не только в увеличении объема фармакотерапии, но и длительности лечения, а также создавая значительные трудности для проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [3, 5].

Все эти факторы осложняют лечение иммунокомпromетированных пациентов с КАР и обуславливают необходимость в разработке персонализированных программ, с включением в терапию локальных и системных иммуномодулирующих препаратов, направленных на восстановление дисрегуляторных нарушений в иммунной системе и системе интерферонов [6, 9]. В настоящее время многочисленными исследованиями показана высокая эффективность препаратов рекомбинантного IFN α 2b (pIFN α 2b) в лечении респираторных и герпесвирусных инфекций. Установлено, что включение в схему терапии pIFN α 2b устраняет дефекты в системе интерферона и восстанавливает баланс Th1/Th2 лимфоцитов [2, 15]. Огромный интерес ученых вызывает препарат глюкозаминилмура-

милдипептид (ГМПД), который, воздействуя на макрофагально-моноцитарное звено, способствует восстановлению баланса Th1/Th2, повышает активность естественных киллерных лимфоцитов, восстанавливает количество нейтрофильных гранулоцитов. Кроме того, авторами показан элиминационный эффект ГМПД на условно-патогенную флору, нормализацию нормофлоры ротовой полости, что способствует восстановлению мукозального иммунитета. Рядом исследователей рассматриваются препараты пептидного тимического происхождения — гексапептиды (ГП) для лечения рецидивирующих бактериально-вирусных инфекций у пациентов с КАР [4].

Сложность реабилитации иммунной системы пациентов, страдающих КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, состоит в том, чтобы достичь не только снижения частоты рецидивирования вирусных инфекций, но снизить тяжесть течения аллергического воспаления верхних дыхательных путей, уменьшить потребность в фармакотерапии [8, 9, 11, 13, 15].

Цель исследования: на основании выявленных нарушений в иммунной системе и системе интерферонов у иммунокомпromетированных пациентов с КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, разработать дифференцированные программы таргетной интерфероно- и иммунотерапии с учетом различных иммунофенотипов и оценить их клинико-иммунологическую эффективность.

Материалы и методы

В группу исследования (ГИ) были включены 65 пациентов обоего пола в возрасте 23–60 лет, страдающие КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ. Группу сравнения (ГС) составили 50 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Проведен анализ анамнестических данных и жалоб пациентов, выполнено физикальное обследование. Оценка тяжести симптомов КАР проводилась с использованием классической 10-бальной шкалы ВАШ и включала оценку выраженности таких симптомов как чихание, ринорея, заложенность носа, снижение обоняния, зуд в носу и т. д. Учет частоты эпизодов рОРВИ и обострений рХГВИ производился за год наблюдения. Всем пациентам ГИ выполнено аллергологическое обследование с применением иммуноферментного анализа (ИФА) и/или метода Immunosар (иммунофлюоресценция на твердой фазе) для оценки уровня специфических IgE к причинно-значимым ингаляционным аллергенам и уточнения спектра сенсibilизации. Для детекции герпесвирусов в различных биоматериалах (кровь, соскоб с миндалин, слюна и т. д.) использова-

ли молекулярно-генетический (ПЦР-РВ) и серологический (ИФА) методы исследования. Методом проточной цитометрии определяли основные параметры функционирования клеточных механизмов противовирусной иммунной защиты: Т-лимфоциты CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, естественные киллерные клетки (ЕКК) — CD3⁻CD16⁺CD56⁺, В-клетки — CD19⁺, а также системы интерферонов с оценкой индуцированной продукции IFN α , изучены показатели гемограмм пациентов.

Для пациентов, страдающих КАР, ассоциированным с частыми ОРВИ, было проведено обследование у оториноларинголога, с выполнением передней риноскопии, проведением микроскопического и бактериологического исследования материала из зева и носовых ходов, а также санация очагов хронической инфекции носоглотки по показаниям.

Исследование было проведено на базе клиничко-диагностического центра «Медси на Белорусской» (Москва). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка проведена с использованием компьютерных программ StatPlus (версия 17.0 для Windows). Для анализа использованы методы непараметрической статистики, результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁; Q₃). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты ГИ получали стандартную терапию антигистаминными препаратами второго поколения в сочетании с топическими ГКС-препаратами, антилейкотриеновыми пре-

паратами, однако данная терапия была недостаточно эффективна и не приводила к полному контролю над симптомами КАР.

Пациенты ГИ, страдающие КАР, ассоциированным с рХГВИ, дополнительно к основной терапии АР получали курсы супрессивной и противорецидивной терапии синтетическими противовирусными препаратами в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При этом на фоне проводимой терапии снижения частоты обострения рХГВИ отмечено не было.

В ходе исследования нами было проведено изучение ряда иммунологических и клинических критериев иммунокомпрометированности у пациентов исследуемой когорты.

При изучении состояния иммунной системы пациентов ГИ нами выявлены разнообразные комбинированные нарушения функционирования клеточных и гуморальных факторов противовирусной иммунной защиты у 41,7% пациентов, а также дефекты системы интерферонов в 100% случаев. Детальный анализ выявленных дисфункций позволил выделить и описать два патологических лабораторных иммунофенотипа (ПИФ), характерных для этих пациентов. Особенности первого патологического иммунофенотипа, характерного для 32 пациентов ГИ, являлись нарушения индуцированной продукции IFN α в 75% случаев, дефицит ЕКК, снижение количества нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. Пациенты с первым патологическим ИФ составили группу исследования 1 (ГИ1). Установлено, что для второго патологического иммунофенотипа, детектированного у 33 пациентов ГИ, характерны нарушения индуцированной продукции IFN α в 72% случаев, дефицит ЕКК, дефицит CD3⁺CD8⁺ цитоток-

Таблица 1. Сравнительная характеристика иммунологических критериев иммунокомпрометированности пациентов ГИ1 и ГИ2 (Me [Q₁; Q₃])

Table 1. Comparative characterization of immunological criteria for immunocompromising patients SG1 and SG2 (Me [Q₁; Q₃])

Иммунологические критерии Immunological criteria	ГИ1 до лечения SG1 before therapy	ГИ2 до лечения SG2 before therapy	Группа сравнения Comparison group
Лейкоциты Leucocytes	5,15 [3,94; 5,41]	4,77 [4,58; 5,8]	5,7 [4,9; 6,35]
НГ NG (%)	44,0 [38,9; 52,9]	48,2 [45,7; 58,2]	53,2 [48,54; 59,4]**^
Лимфоциты (%) Lymphocytes (%)	41,2 [36,8; 46,4]	40,00 [35,0; 45,9]	34,2 [31,5; 37,8]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	24,0 [21,1; 27,5]	16,5 [14,9; 20,7]*	26,9 [25,4; 29,8]^
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	2,7 [2,0; 3,6]	4,0 [3,8; 4,6]*	15,7 [14,7; 16,8]**^
IFN α (пг/мл) IFN α (pg/ml)	80,0 [61,8; 100,0]	20,0 [20,0; 60,0]*	720,0 [640,0; 880,0]**^

Примечание. * — достоверность межгрупповых различий между ГИ1 и ГИ2 (при $p \leq 0,05$); ** — достоверность межгрупповых различий между ГИ1 и КГ (при $p \leq 0,05$); ^ — достоверность межгрупповых различий между ГИ2 и КГ (при $p \leq 0,05$).

Note. * — significance of differences between SG1 and SG2 (at $p \leq 0.05$); ** — significance of differences between SG1 and CG (at $p \leq 0.05$);

^ — significance of differences between SG2 and CG (at $p \leq 0.05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических критериев иммунокомпromетированности пациентов ГИ1 и ГИ2 (Me [Q₁; Q₃])Table 2. Comparative characterization of clinical criteria for immunocompromising SG1 and SG2 patients (Me [Q₁; Q₃])

Клинические критерии Clinical criteria	ГИ1 до лечения SG1 before therapy	ГИ2 до лечения SG2 before therapy
Симптомы КАР (по ВАШ) Symptoms of YAR (by VAS)	5,5 [4,0; 6,5]	3,5 [2,62; 4,5]
Частота рХГВИ в год Rate of rHHVI per year	6,5 [5,0; 11,5]	6,5 [3,75; 10,5]
Частота рОРВИ в год Rate of rARVI per year	7,5 [4,75; 10,5]	6,5 [5,5; 10,5]

Примечание. * — достоверность межгрупповых различий между ГИ1 и ГИ2 (при $p \leq 0,05$).Note. * — significance of differences between SG1 and SG2 (at $p \leq 0.05$).

сических Т-лимфоцитов. Пациенты, имеющие второй патологический ИФ, составили группу исследования 2 (ГИ2) (табл. 1).

Таким образом, на основании уточнения особенностей функционирования основных клеточных эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета, а также системы интерферонов, нами были выявлены и описаны два лабораторных патологических иммунофенотипа, в соответствии с которыми были сформированы две группы исследования ГИ1 и ГИ2.

При анализе клинических особенностей пациентов обеих групп были выявлены некоторые клинические критерии иммунокомпromетированности (критериальные признаки), являющиеся клиническими проявлениями имеющего иммунодефицита у этих пациентов (табл. 2). Выявлено, что у 35,5% пациентов ГИ1 имела место рХГВИ, вызываемая преимущественно ВПГ1 и/или ВПГ2, в то время как 28% пациентов страдали рХГВИ в сочетании с повторными ОРВИ, а еще 36,5% пациентов имели частые эпизоды рОРВИ, ассоциированные с активацией ВЭБ и ВЧГ 6 типа. Частота обострений рХГВИ, вызываемых ВПГ1 и/или ВПГ2, частота эпизодов рОРВИ составляла в среднем 6–7 раз в год. У 42,64% пациентов ГИ2 отмечались рОРВИ, ассоциированные с ВЭБ и ВЧГ6 типа, в 29,11% случаев — рХГВИ, у 28,25% пациентов выявлены рОРВИ в сочетании с рХГВИ. Частота эпизодов рХГВИ составила 6–7 раз в год, частота рОРВИ составила в среднем 7–8 раз в год (табл. 2).

Показано, что симптомы КАР среднетяжелой/тяжелой степени зафиксированы у большинства пациентов обеих групп. Установлено, что у пациентов ГИ1 в 78,25% случаев преобладал фенотип КАР средней степени тяжести по ВАШ, а в 21,75% КАР сочетался с сезонным аллергическим ринитом (САР). При изучении структуры сенсibilизации выявлены основные сенсibilизирующие агенты для пациентов этой группы: бытовые аллергены — в 34,6% случаев; грибковые аллергены — 27,4%, аллергены

пыльцы растений — 26,2%, эпидермальные аллергены — 11,8% (рис.)

Для пациентов ГИ2 был характерен аналогичный ГИ1 порядок распределения преобладающих фенотипов аллергического ринита, а именно у 73,26% пациентов отмечались только симптомы КАР, а в 26,74% случаев детектировано сочетание КАР и САР (табл. 2). Изучение профиля сенсibilизации выявило сенсibilизацию к бытовым аллергенам в 38,12% случаев, к аллергенам плесневых грибов — в 24,15%, к пыльцевым и эпидермальным аллергенам — в 18,87% (рис.).

В связи с отсутствием устойчивого позитивного эффекта от проводимой классической терапии и опираясь на выявленные особенности и дефекты функционирования основных звеньев противовирусной иммунной защиты, нами разработаны дифференцированные для каждого иммунофенотипа программы ком-

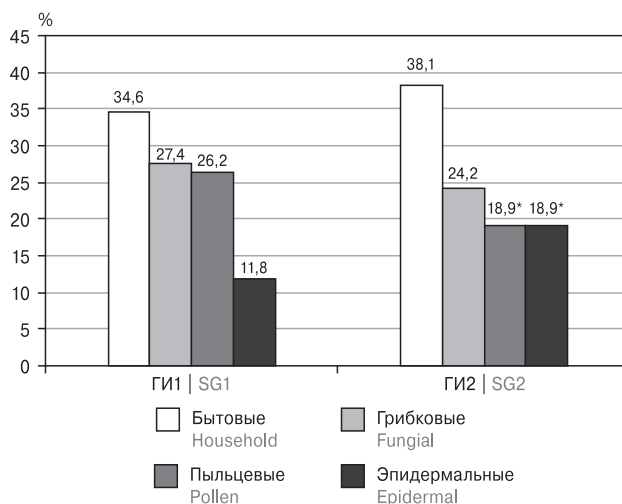
**Рисунок. Особенности профиля сенсibilизации пациентов ГИ1 и ГИ2**

Figure. Sensitization profile of patients SG1 and SG2

Примечание. * — достоверность межгрупповых различий (при $p \leq 0,05$).Note. * — differences between groups ($p \leq 0.05$).

плексного лечения иммунокомпрометированных пациентов, страдающих КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ.

В рамках реализуемых программ пациентам обеих групп была продолжена начатая ранее фармакотерапия КАР, которая была дополнена персонализированными для каждого выявленного иммунофенотипа программами интерферон- и иммунотерапии. Для пациентов обеих групп, имеющих выраженное снижение индуцированной продукции $IFN\alpha$, обе программы включали таргетную пролонгированную локальную и системную интерферонотерапию $rIFN\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами, проводимую с целью коррекции интерферонового статуса.

Интерферонотерапия включала локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию $rIFN\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами в дозе 3 млн МЕ, ежедневно в течение 1 месяца, далее дозы препарата градуированно снижали каждые 3 недели вплоть до полной отмены. Курс интерферонотерапии составил 3,5 месяца. При обострении ВПГ 1 или ВПГ 2 назначался короткий курс синтетических противовирусных препаратов (валациклоvir) 1000 мг в сутки — 10 дней.

Пациентам ГИ1 для восстановления уровня НГ и коррекции количества и функциональной активности ЕКК в программу дополнительно был включен глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — препарат Ликопид. ГМДП назначали в дозе 3 мг в сутки, сублингвально, в 3 приема в день равными дозами. Проведено три курса по 10 дней \times 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Программа реабилитации иммунной системы пациентов ГИ2 помимо ГМДП включала применение гексапептида (аргинил- α -аспартил-

лизил-валил-тирозил-аргинин (ГП), синтетического аналога активного центра гормона тимопоэтина (препарат Имунофан) для восстановления цитотоксических Т-лимфоцитов. Пациенты ГИ2 получали курс лечения ГМПД в суточной дозе 3 мг, сублингвально, 3 приема в день равными дозами. Проведено три 10-ти дневных курса с частотой 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Курсы приема ГМПД чередовались с интраназальным применением гексапептида в дозе 45 мкг/доза, в режиме по 2 дозы 1 раз в сутки. Проведено три 10-дневных курса с частотой 1 раз в месяц на протяжении 3 месяцев.

После завершения курса комплексной интерферон- и иммунотерапии нами была произведена оценка ее иммунологической и клинической эффективности с использованием выделенных ранее критериальных клинических признаков иммунокомпрометированности (частота рОРВИ и рХГВИ) и оценкой выраженности симптомов КАР по шкале ВАШ.

Данные по сравнительной оценке динамики иммунологических показателей до и после проводимой терапии для ГИ1 и ГИ2 представлены в табл. 3.

Показана позитивная динамика восстановления изучаемых параметров гемограмм пациентов обеих групп, а именно количественные характеристики нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов ГИ1 и ГИ2 достигли аналогичных показателей ГС. В ГИ1 отмечено достоверное увеличение количества ЕКК $CD3^+CD16^+CD56^+$ в 2,7 раз, которое достигает уровня условно здоровых лиц. Наблюдается позитивный эффект в репарации индуцированной продукции $IFN\alpha$ (табл. 3)

Таблица 3. Сравнительная оценка иммунологической эффективности персонализированных программ таргетной интерферон- и иммунотерапии пациентов ГИ1 и ГИ2 (Me [Q₁; Q₃])

Table 3. Comparative evaluation of immunological efficacy of targeted interferon and immunotherapy programs for patients with SG1 and SG2 (Me [Q₁; Q₃])

Иммунологические маркеры Immunological criteria	ГИ1/SG1		ГИ2/SG2	
	до лечения before therapy	после лечения after therapy	до лечения before therapy	после лечения after therapy
Лейкоциты Leucocytes	5,15 [3,94; 5,41]	6,22 [5,5; 7,5]^	4,77 [4,6; 5,4]	5,7 [5,6; 6,4]^
НГ NG (%)	44,0 [38,9; 52,9]	55,2 [49,2; 90,2]^	48,2 [45,7; 58,2]	56,0 [50,7; 59,7]^
Лимфоциты (%) Lymphocytes (%)	41,2 [36,8; 46,4]	33,5 [29,9; 37,5]^	40,00 [35,0; 45,9]	33,6 [30,1; 38,5]
$CD3^+CD8^+$ (%)	24,0 [21,1; 27,5]	25,5 [17,3; 30,9]	16,5 [14,9; 20,7]*	31,4 [31,3; 37,6]^
$CD3^+CD16^+CD56^+$ (%)	2,7 [2,0; 3,6]	14,1 [10,5; 14,1]^	4,0 [3,8; 4,6]*	8,0 [6,1; 9,9]^
$IFN\alpha$ (пг/мл) $IFN\alpha$ (pg/ml)	80,0 [61,8; 100,0]	160,0 [130,0; 320,0]^	20,0 [20,0; 60,0]	198,0 [160,0; 298,0]^

Примечание. ^ — достоверность различий между критериальными клиническими признаками до и после применения программ таргетной интерферон- и иммунотерапии (при $p < 0,05$); * — достоверность различий между ГИ1 и ГИ2 (при $p < 0,05$).

Note. ^ — differences between criterion clinical signs before and after the use of targeted interferon and immunotherapy programs (with $p < 0.05$);

* — differences between SG1 and SG2 (at $p < 0.05$).

У пациентов ГИ2 после проведения программы интерфероно- и иммунотропной терапии отмечено достоверное увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ (в 2 раза), зафиксирована тенденция к восстановлению индуцированной продукции IFN α (табл. 3).

При сравнительной оценке динамики клинических критериев иммунокомпрометированности пациентов ГИ1 и ГИ2 были выявлены достоверные различия между изучаемыми параметрами до и после проведения дифференцированных программ таргетной интерфероно- и иммунотерапии (табл. 4)

Установлено, что у пациентов ГИ1 выраженность симптомов КАР после проведенной комплексной фармако- и иммунотерапии снизилась в 2,2 раза (оценка по ВАШ), а частота обострений рХГВИ уменьшилась в 2,6 раз. Кроме того зафиксировано достоверное снижение частоты обострений рОРВИ в 3 раза по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии (табл. 4).

Аналогичная динамика клинических критериальных признаков была установлена и для пациентов ГИ2. Так, выраженность симптомов КАР снизилась в 2,3 раза (по шкале ВАШ), число эпизодов рОРВИ уменьшилось в 2,6 раз, частота обострений рХГВИ снизилась в 3,25 раза (табл. 4).

Обсуждение

Нами были получены данные о наличии различных дефектов врожденного и адаптивного звеньев иммунитета у пациентов страдающих КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ. Показано, что имеющиеся дисрегуляторные изменения в системе противовирусной иммунной защиты и системы IFN на локальном и системном уровне создают благоприятные условия для рецидивирования респираторных и герпес-

вирусных инфекций, которые, в свою очередь, утяжеляют течение КАР, снижают контроль над симптомами на фоне классической противоаллергической терапии.

Установленные нами варианты нарушений механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов ГИ были определены как патологические иммунофенотипы.

Первый вариант нарушений ИС при КАР (первый патологический иммунофенотип), отягощенном рОРВИ и рХГВИ, характеризуется дефицитом индуцированной продукции IFN α 2–3-й степени, снижением количества лимфоцитов врожденного иммунитета — ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺, снижением количества нейтрофильных гранулоцитов периферической крови.

Во втором варианте (второй патологический иммунофенотип) наряду с дефицитом продукции IFN α 2–3-й степени, наблюдается снижение количества клеток врожденного иммунитета (ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺) в сочетании со снижением количества лимфоцитов адаптивного иммунитета (CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов), а также снижение количества нейтрофильных гранулоцитов периферической крови.

Изученные клинические критерии иммунокомпрометированности позволили оценить степень и глубину имеющего иммунодефицита у этой когорты пациентов.

В связи с высокой частотой рецидивирования респираторных и герпесвирусных инфекций и практически полным отсутствием межрецидивного периода, инициация и проведение АСИТ у этой когорты пациентов представляла значительные трудности.

Разработанные нами комплексные программы интерфероно- и иммунотерапии включали пролонгированную локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рекомбинантным IFN α 2b в комплексе с антиоксидантами

Таблица 4. Сравнительная оценка клинической эффективности персонализированных программ таргетной интерфероно- и иммунотерапии пациентов ГИ1 и ГИ2 (Me [Q₁; Q₃])

Table 4. Comparative evaluation of the clinical efficacy of targeted interferon and immunotherapy programs for patients with SG1 and SG2 (Me [Q₁; Q₃])

Клинические критерии Clinical criteria	ГИ1/SG1		ГИ2/SG2	
	до лечения before therapy	после лечения after therapy	до лечения before therapy	после лечения after therapy
Симптомы КАР по шкале ВАШ (баллы) Symptoms of YAR by VAS (score)	5,5 [4,0; 6,5]	2,5 [1,5; 2,5]*	3,5 [2,62; 4,5]	1,5 [1,5; 2,5]*
Частота рХГВИ (в год) Rate of rARVI (per year)	6,5 [5,0; 11,5]	2,5 [1,5; 5,0]*	6,5 [5,5; 10,5]	2,5 [1,5; 4,25]*
Частота рОРВИ (в год) Rate of rCHHVI (per year)	7,5 [4,8; 10,5]	2,5 [1,5; 3,5]*	6,5 [5,5; 10,5]	2,0 [1,5; 2,5]*

Примечание. * — достоверность различий между критериальными клиническими признаками до и после применения программ таргетной интерфероно- и иммунотерапии (p < 0,05).

Note. * — differences between the criteria clinical signs before and after the use of targeted interferon and immunotherapy programs (p < 0.05).

(Виферон), применяемую с целью коррекции выявленных нарушений в системе интерферонов у пациентов обеих групп. С учетом выявленных нарушений в количественной и функциональной активности клеток ИС для их коррекции в состав терапии пациентов ГИ1 был включен ГМДП (Ликопад), а для пациентов ГИ2 — ГМДП и гексапептид (Имунофан).

Обе программы продемонстрировали позитивные клинические и лабораторные эффекты. Так, в обеих группах отмечена позитивная лабораторная динамика, восстановление нормального количества лейкоцитов, клеток врожденного иммунитета $EКК CD3^+CD16^+CD56^+$. В ГИ1 восстановлено количество нейтрофильных гранулоцитов, в ГИ2 отмечено восстановление количества $CD3^+CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов.

Позитивный клинический эффект отмечен в обеих ГИ, что проявлялось снижением выраженности симптомов КАР более, чем в 2 раза по шкале ВАШ уменьшением числа эпизодов рОРВИ/в год и обострений рХГВИ/в год в 3 раза. Таким образом, с учетом полученных нами данных установлено, что на фоне проведения комплексной интерфероно- и иммунотерапии направленной на восстановление противовирусной иммунной защиты, снижения вирусной нагрузки на слизистые верхних отделов респираторного тракта достоверно пока-

зано снижение выраженности симптомов КАР, о чем свидетельствовало снижение баллов при оценке по шкале ВАШ, снижение частоты обострений КАР.

Выводы

На основании полученных нами результатов лабораторного исследования можно сделать выводы об эффективности разработанных нами программ интерфероно- и иммунотерапии с учетом различных дефектов иммунной системы — патологических иммунофенотипов — у пациентов, страдающих КАР, ассоциированных с рОРВИ и рХГВИ в обеих ГИ.

Показана высокая клиническая эффективность проводимой интерфероно- и иммунотерапии, что выражалась в достижении контроля над симптомами КАР, с возможностью снижения объема базисной противоаллергической фармакотерапии.

Установлено достоверное снижение частоты эпизодов рОРВИ и обострений рХГВИ в обеих ГИ.

С учетом полученных позитивных лабораторных и клинических эффектов можно сделать выводы об актуальности разработки персонализированных программ реабилитации ИС для иммунокомпроментированных пациентов страдающих КАР и сопутствующими рОРВИ и рХГВИ.

Список литературы/References

1. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г., Ярилина Л.Г., Чувилова А.Г., Шадыхева М.Б., Аршинова С.С. Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19, № 32. С. 8–14. [Markova T.P., Chuvirov D.G., Yarilina L.G., Chuvirova A.G., Shadyzheva M.B., Arshinova S.S. Allergic rhinitis and comorbidity with infections. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2023, vol. 19, no. 32, pp. 8–14. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-32-8-14]
2. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2010. Т. 7, № 2. С. 43–52. [Nesterova I.V. Interferon-a in clinical practice. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2010, vol. 7, no. 2, pp. 43–52. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA892]
3. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22, № 2. С. 226–234. [Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 226–234. (In Russ.) doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234]
4. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Тараканов В.А., Тетерин Ю.В., Пирогова А.И. Дифференцированность иммуномодулирующих эффектов аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина и глюкозаминилмурамилдипептида на эффекторные функции и фенотип функционально значимых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в экспериментальной модели вирусно-бактериальной коинфекции // Иммунология. 2022. Т. 43, № 1. С. 89–102. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Chapurina V.N., Kovaleva S.V., Lomtaticidze L.V., Tarakanov V.A., Teterin Yu.V., Pirogova A.I. Differentiation of immunomodulatory effects of arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine and glucosaminylmuramyl dipeptide on effector functions and phenotype of functionally significant subpopulations of neutrophilic granulocytes in an experimental model of viral-bacterial coinfection. *Immunologiya = Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 1, pp. 89–102. (In Russ.) doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-89-102]
5. Понезева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный ответ // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2018. № 1 (14). С. 14–20. [Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Mannanova I.V., Gorelov A.V. Interferons and antiviral immunity. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatria = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*, 2018, no. 1 (14), pp. 14–20. (In Russ.)]
6. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Левина Л.А., Золотова А.В., Шевчик Е.А. Реальные возможности оптимизации лечения больных аллергическим ринитом // Медицинский Совет. 2022. № 8. С. 98–104. [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Levina L.A., Zolotova A.V., Shevchik E.A. Real possibilities of treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2022, no. 8, pp. 98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-98-104]

7. Татауршикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита // Фарматека. 2018. № 51. С. 12–15. [Tataurshchikova N.S. Features of allergic inflammation in assessment of phenotypes of allergic rhinitis. *Farmateka = Pharmateca*, 2018, no. 51, pp. 12–15. (In Russ.)] doi: 10.18565/pharmateca.2018.s1.12-15
8. Татауршикова Н.С., Летяева О.И., Максимова А.В., Левкова Е.А. Герпетическая инфекция и аллергия как глобальная проблема современной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19, № 28. С. 24–29. [Tataurshchikova N.S., Letyaeva O.I., Maksimova A.V., Levkova E.A. Herpes infection and allergy as a global problem of modern medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2023, vol. 19, no. 28, pp. 24–29. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-28-24-29
9. Татауршикова Н.С., Сангидорж Б., Русанова А.С. Локальная иммунотерапия в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 12. С. 28–31. [Tataurshchikova N.S., Sangidorzh B., Rusanova A.S. Local immunotherapy in the complex treatment of patients with allergic rhinitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, vol. 18, no. 12, pp. 28–31. (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino201782660-62
10. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние // Русский медицинский журнал. 2016. № 12. С. 800–803. [Tsarev S.V. Infection and allergy: interrelationship and mutual influence. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2016, no. 12, pp. 800–803. (In Russ.)]
11. Baskakova D.V., Haldin A.A., Birko N.I. Clinical and epidemiological characteristics of diseases caused by herpes simplex herpes. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases. Herpes App.*, 2006, no. 2, pp. 26–30.
12. Fokkens W.J., Lund V., Luong A.U., Orlandi R.R. A Comparison of International Guidelines for Rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2022, vol. 10, no. 6, pp. 1418–1422. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.013
13. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Eds.: Akdis C.A., P.W. Hellings I. Agache. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015. 422 p.
14. Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.V. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 121–130. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-121-130
15. Khalturina E.O., Nesterova I.V., Markova T.P. An optimized program of targeted combined interferon and immunotherapy in the treatment of atypical chronic active herpes virus co-infections. *Effective Pharmacotherapy*, 2022, vol. 18, no. 1, pp. 44–49.

Авторы:

Халтурина Е.О., д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; врач аллерголог-иммунолог КДЦ «Медси на Белорусской», Москва, Россия;

Гарскова Н.В., аспирант 3 года кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Москва, Россия; врач аллерголог-иммунолог КДЦ «Медси на Белорусской», Москва, Россия;

Шеметова А.Д., студентка 2 курса Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Authors:

Khalturina E.O., DSc (Medicine), Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after A.A. Vorobiev, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Allergist-Immunologist in Clinical Diagnostic Center “Medsi on Belorusskaya”, Moscow, Russian Federation;

Garskova N.V., 3rd year PhD Student, Department of Immunopathology and Immunodiagnosis, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Centre FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; Allergist-Immunologist in Clinical Diagnostic Center “Medsi on Belorusskaya”, Moscow, Russian Federation;

Shemetova A.D., 2nd year Student of Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 31.03.2024
Принята к печати 04.04.2024

Received 31.03.2024
Accepted 04.04.2024